

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWEISSENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

BICKEL, Michael
Westphal, Mussgnug & Partner
Mozartstrasse 8
80336 München
ALLEMAGNE

Westphal - Mussgnug & Partner
Patentanwälte 80336 München

Eing. 22. OKT. 2004

Frist WV not. ges.

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendeadatum
(TagMonatJahr)

21.10.2004

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
MIC149WO

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/06948

Internationales Anmeldedatum (TagMonatJahr)
30.06.2003

Prioritätsdatum (TagMonatJahr)
12.07.2002

Anmelder

MICRONAS HOLDING GMBH et al.

- Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
- Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
- Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Rauf, A

Tel. +49 89 2399-7548



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts MIC149WO	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/06948	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30.06.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N33/543		
Anmelder MICRONAS HOLDING GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I Grundlage des Bescheids
- II Priorität
- III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 31.01.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21.10.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Zellner, E Tel. +49 89 2399-8427



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/06948

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-11 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-23 eingegangen am 02.09.2004 mit Schreiben vom 02.09.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/06948

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-23

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche 1-23

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche: 1-23

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

D1: PETER C ET AL: 'OPTICAL DNA-SENSOR CHIP FOR REAL-TIME DETECTION OF HYBRIDIZATION EVENTS' FRESENIUS JOURNAL OF ANALYTICAL CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 371, Nr. 2, September 2001 (2001-09), Seiten 120-127, XP009016890 ISSN: 0937-0633

D2: US-B1-6 197 503 (VO-DINH TUAN ET AL) 6. März 2001 (2001-03-06)

D3: WO 00 68692 A (DANIELS R HUGH ;WONG EDITH Y (US); BRUCHEZ MARCEL P (US); EMPEDOCL) 16. November 2000 (2000-11-16)

Neuheit und erfinderische Tätigkeit

1.1 D1 beschreibt einen optischen DNA Sensor Chip zum Nachweis von hybridisierender DNA. DNA Targets sind mit Fluorophoren markiert, (entsprechen den Liganden). Diese Targets binden an immobilisierte DNA Proben (entsprechen den Rezeptoren), (Seite 120, linke Spalte Abstract). Als Proben DNA werden "molecular beacons" verwendet, um die Sensitivität zu erhöhen (Seite 121, linke Spalte 2. Absatz). Wie in der gegenwärtigen Anmeldung definiert (Seite 4, Zeile 11-37) weisen diese "beacons" ein Fluorochrom auf. Die DNA Proben sind außerdem biotinyliert (Seite 122, rechte Spalte 3. Absatz und Seite 121, Tabelle). Mit Hilfe des optischen Sensor Systems in D1 ist der Nachweis von mit Fluorophoren markierten Targets möglich. Durch die Verwendung von "beacons" , die ebenfalls ein Fluorophor enthalten, scheint der getrennte Nachweis von Rezeptor-Marker Molekülen (in D1 "molecular beacon" als DNA probe) ebenfalls möglich zu sein.

1.2 D2 beschreibt einen DNA Biosensor zur Detektion von Nukleinsäuren . Dieser Biosensor besteht aus einem "biochip" der multiple biologische Sensorelemente enthält nämlich DNA Proben (Rezeptor Marker Komplex). Die DNA Proben sind immobilisiert auf einer Detektoroberfläche (Spalte 7, Paragraph 2). Aus Beispiel 15 geht hervor, dass die Gen "probes" mit Fluoreszein markiert sind. Damit ist auch in D2 der unabhängige Nachweis der Rezeptor-Marker-Komplexe von den Rezeptor-Liganden-Komplexen möglich.

1.3 D3 (WO-A-0 068 692) beschreibt, dass sowohl die immobilisierten Antigene als

auch die Antikörper spektral nachweisbar sind (Fig. 1 C). In D3 sind also Rezeptoren Marker Komplexe unabhängig von den Rezeptor Liganden Komplexen bestimmbar.

Im Unterschied zu diesen Dokumenten beschränkt sich der Anspruch 1 der gegenwärtigen Anmeldung auf Verfahren zur Bestimmung von Rezeptoren auf einem Träger. Dabei werden die Rezeptoren erst nach Immobilisieren an den Träger nachweisbar, dadurch dass erst nach dem Immobilisieren **Rezeptor-Marker-Komplexe** gebildet werden.

2. Diese Dokumente werden unabhängig voneinander jeweils als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Ausgehend von diesen Dokumenten kann die Aufgabe dieser Anmeldung als ein verbessertes Verfahren zur Bestimmung der Zahl von Rezeptoren auf einer Trägeroberfläche definiert werden, bei dem die Menge des tatsächlich immobilisierten Rezeptors exakt bestimmt werden kann. Die Lösung wie in Anspruch 1-23 dargestellt sind Verfahren bei denen Rezeptor-Marker-Komplexe unabhängig von Rezeptor Liganden Komplexen nachgewiesen werden.

Dieses Verfahren geht zwar nicht aus den zitierten Dokumenten hervor, jedoch gibt es in der Anmeldung keinen Beweis für diesen tatsächlich Effekt. Es sind keinerlei Tests vorhanden die einen Hinweis auf diesen Effekt geben. Wenn die Erfindung auf einen technischen Effekt beruht muß dieser über die ganze Breite der Ansprüche erzielbar sein. Dies ist nicht gezeigt und daher kann erforderliche Tätigkeit nicht anerkannt werden.

Die Ansprüche 1-23 sich damit nicht unter Art. 33(3) PCT gewährbar.

3. Zusätzlich wird noch darauf hingewiesen, dass Anspruch 23 in Form eines "product by process" Anspruchs abgefaßt ist. Die PCT Vertragsstaaten haben keine einheitlichen Kriterien für diese Art von Ansprüchen. Für das EPA sind diese Art von Ansprüchen in denen Produkte durch das Herstellungsverfahren gekennzeichnet sind, nur gewährbar, wenn das Produkt als solches die Kriterien der Patentierbarkeit erfüllen, also die Produkte als solche neu und erforderlich sind.

Geänderte Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung der Zahl von Rezeptoren auf einem Träger, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:
 - 5 (a) Bereitstellen eines Trägers;
 - (b) Immobilisieren wenigstens eines Rezeptors auf dem Träger, wobei der Rezeptor die Fähigkeit besitzt mit einem Liganden zu interagieren und einen Rezeptor-Liganden-Komplex zu bilden;
 - 10 (c) nach Immobilisieren des wenigstens einen Rezeptors auf dem Träger: In Kontakt bringen eines Markers mit dem Rezeptor, um einen Rezeptor-Marker-Komplex mit einer lösbarer Bindung zwischen Rezeptor und Marker zu bilden;
 - 15 (d) Ermitteln der Zahl der Rezeptoren auf dem Träger indem die Rezeptor-Marker-Komplexe nachgewiesen werden;
- 20 wobei die Rezeptor-Marker-Komplexe unabhängig von Rezeptor-Liganden-Komplexen nachgewiesen werden.
- 25 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass nach Schritt b) oder c) oder d) zusätzlich der Schritt (i) durchgeführt wird:
 - 30 (i) In Kontakt bringen des Rezeptors mit einer Testprobe, die auf ihren Gehalt an Liganden untersucht wird.
- 35 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass nach Schritt (i) zusätzlich der Schritt (ii) durchgeführt wird:

(ii) Nachweisen der Rezeptor-Liganden-Komplexe.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger ein Halbleiter mit einer Oberfläche aus Silizium, Halbmetalloxiden, insbesondere SiO_x oder Aluminiumoxid ist.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Rezeptor ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Antikörpern, insbesondere monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern sowie funktionellen Fragmenten davon; Proteinen, Oligo- und Polypeptiden, Nukleinsäuren, insbesondere DNA, RNA, cDNA, PNA, Oligo- und Polynukleotiden; sowie Sacchariden, insbesondere Mono-, Di-, Tri-, Oligo- und Polysacchariden.
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Bindung zwischen Rezeptor und Ligand in dem Rezeptor-Liganden-Komplex lösbar ist.
15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Bindung zwischen Rezeptor und Ligand eine Halbwertzeit im Bereich von Mikrosekunden ($= \mu\text{s}$) oder größer aufweist.
20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Bindung zwischen Rezeptor und Ligand eine Halbwertzeit im Bereich von Mikrosekunden ($= \mu\text{s}$) oder größer aufweist.
25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Bindung zwischen Rezeptor und Ligand eine Halbwertzeit im Bereich von Mikrosekunden ($= \mu\text{s}$) oder größer aufweist.
30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass n -Rezeptoren n -Marker oder ein Vielfaches von n an Markern zugeordnet sind.
35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Marker reaktive Gruppen, insbesondere Thiolgruppen aufweist.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Marker ein Farbstoff, insbesondere ein Lumineszenz-Farbstoff, vor allem ein Chemolumineszenz-, Photolumineszenz- oder Biolumineszenz-Farbstoff ist.
5
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Marker ein Fluoreszenz-Farbstoff, vorzugsweise ein Fluorochrom, weiter bevorzugt ein Rhodamin, vor allem Tetramethylrhodaminisothiocyanat (= TRITC) ist.
10
12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Rezeptor eine Eigenfluoreszenz aufweist.
15
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäure Tryptophan die Eigenfluoreszenz liefert.
20
14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Bindung zwischen Rezeptor und Marker eine Fluoreszenzhalbwertszeit im Bereich von Nanosekunden (= ns) aufweist.
25
15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Rezeptor-Marker-Komplex einen „fluorescence resonance energy transfer“ (= FRET) aufweist.
30
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluoreszenz des FRET durch die Interaktion des Liganden mit dem Rezeptor verändert wird.
35
17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Rezeptor den Donor und den Akzeptor des FRET aufweist.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluoreszenz beim Donor entsteht oder die Fluoreszenz beim Akzeptor ausgelöscht wird.
- 5 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand als Donor des FRET wirkt.
- 10 20. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand den Donor und den Akzeptor des FRET direkt in Kontakt bringt.
- 15 21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass fluoreszenzmarkierte Liganden verwendet werden.
- 20 22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Marker ein Mikropartikel ist.
23. Biosensor, insbesondere Proteinsensor, herstellbar nach einem Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 22.